

# ВНЕСКЕЛЕТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D И ЗНАЧЕНИЕ ЕГО ДЕФИЦИТА В РАЗВИТИИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

*Ю.К. Больбот, Е.К. Годяцкая*

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

Изучение витамина D (25(OH)D, VD) и его роли в регуляции многочисленных физиологических процессов в организме человека представляет большой научный интерес, поскольку в последние годы было установлено, что помимо классических функций VD осуществляет модулирующее влияние на большинство органов и систем организма за счет реализации геномного механизма. Огромное количество научных исследований свидетельствуют об ассоциации уровней обеспеченности VD с развитием, частотой и тяжестью течения инфекционных, хронических воспалительных, аллергических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и различных неопластических заболеваний. Несмотря на то, что в последние десятилетия значительно расширилось представление о механизме действия VD и его влияния на развитие многих заболеваний, на сегодняшний день остается целый ряд нерешенных вопросов.

## *Механизмы реализации внескелетных эффектов витамина D.*

На сегодня детально описана важная роль VD в регуляции кальциевого и костного гомеостаза. Однако, биологическая роль витамина D не ограничивается только регуляцией костного метаболизма. Один из важных механизмов действия VD реализуется за счет регуляции около 2000 генов. В результате двухступенчатой метаболизации в организме человека VD превращается в качественно и количественно значимый высокоактивный метаболит – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), так называемый D-гормон (кальцитриол), молекулярный механизм действия которого заключается во взаимодействии со специфическими рецепторами в тканях – рецепторами VD (VDR). Как известно, процесс 1α-гидроксилирование 25(OH)D при участии митохондриального фермента семейства цитохрома P450 1α-гидроксилазы (25-гидроксивитамин-D-1α-гидроксилаза, CYP27B1) происходит не только в клетках проксимальных отделов канальцев коры почек, но также в разнообразных типах клеток, экспрессирующих CYP27B1. Экстраренальная экспрессия 1α-гидроксилазы и продукция кальцитриола происходит в костной и хрящевой тканях, клетках кожи, нервной системы, плаценты, селезенки, лимфатических узлов, скелетных мышц, печени, моноцитах, макрофагах, стволовых клетках, слизистых оболочках легких и толстого кишечника, парашитовидных железах. Индукция экстраренальной экспрессии CYP27B1 ассоциирована с возбуждением образ-распознающих рецепторов (TLR, NLR). На сегодняшний день известно 11 функциональных TLR у человека, которые участвуют в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП), представленные компонентами клеточной стенки бактерий и грибов (лиополисахариды, липопептиды, липопротеины, пептидогликан, β-глобагон), микробными нуклеиновыми кислотами или белками (флагеллин, профилин). TLR экспрессированы на иммунных клетках – моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, антигенпрезентирующих дендритных клетках (ДК), естественных киллерах (НК-гранулярные лимфоциты периферической крови и лимфоидных органов) и в меньшей степени на эозинофилах, лимфоцитах. Самые высокие уровни экспрессии рецепторов характерны для ДК, макрофагов и В-лимфоцитов. В зависимости от типа TLRs, которые активируются ПАМП, происходит продукция антимикробных пептидов (АМП) и цитокинов.

Кальцитриол связывается с VDR, которые широко представлены в организме и обнаружены, по меньшей мере, в 40 органах и тканях (таблица 1).

## Клетки, ткани и органы, которые экспрессируют VDR [3]

Клетки, ткани и органы с VDR		
Жировая ткань	Кожа	Плацента
Костная ткань	Волосной фолликул	Матка
Хрящевая ткань	Почки	Яичник
Гладкие мышцы	Фетальная печень	Яичко
Сердечная мышца	Легкие	Придаток яичка
Фетальная мышечная ткань	Головной мозг	Околоушные железы
Надпочечники	Паращитовидные железы	Сетчатка
Раковые клетки	Гипофиз	Костный мозг
Желудок	Тимус	Панкреатические $\beta$ -клетки
Тонкий кишечник	Щитовидная железа	Остеобласты
Толстый кишечник	Молочная железа	Т - и В-лимфоциты

Согласно данным В.Г. Майданника (2014), наибольшая концентрация VDR обнаруживается в эпителии тонкого и толстого кишечника, бронхов, дистальных отделах канальцев почек, паращитовидных желез, тимуса, остеобластах. VDR относятся к внутриклеточным ядерным рецепторам, к которым также относятся рецепторы стероидных гормонов, щитовидной железы, ретиноевой кислоты, жирных кислот, эйкозаноидов. Эта группа рецепторов регулирует экспрессию генов, контролирующих функции пролиферации, дифференциации, метаболизма, транспорта ионов, апоптоза, и т.д.

Итак, активные компоненты метаболизма VD и VDR объединяют в эндокринную систему VD, функции которой состоят в способности генерировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях за счет регуляции VDR транскрипции генов (геномный механизм) и быстрых внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с VDR.

*Дефицит витамина D и его роль в развитии респираторной патологии у детей раннего возраста.*

Согласно результатам последних популяционных исследований, распространенность гиповитаминоза D среди детского населения варьирует от 29 до 100% в зависимости от географического месторасположения, сезонности, этнической принадлежности и является глобальной проблемой здравоохранения по всему миру. Установлено, что дефицит VD чаще встречается на Юге, чем на Севере Европы. Тяжелый дефицит VD (при уровне 25(OH)D в сыворотке крови ниже 25 нмоль/л) чаще всего регистрируется на Ближнем Востоке и в Южной Азии. Группой итальянских ученых было установлено, что 49,9 % подростков, которые проживали в центральной части Италии имели дефицит VD, тогда как недостаточность VD регистрировалась у 32,3 % обследованных (Francesco Vierucci et al., 2014).

Огромное количество научных исследований свидетельствуют об ассоциации уровней VD с частотой и тяжестью течения инфекционных заболеваний вирусной, бактериальной и грибковой этиологии. Кроме того, показано, что активность инфекционного процесса, частота осложнений отрицательно коррелирует с уровнем VD. J. Garsia de Tena и соавт. [J. Garsia de Tena et al., 2014] установили четкую связь между дефицитом VD и повышенной восприимчивостью к респираторной инфекции. Одно из крупнейших исследований было проведено Ginde A. A. и соавт. [Ginde A. A. et al., 2009], в ходе которого было обследовано 18 883 жителей США в возрасте 12 лет и старше и установлена повышенная заболеваемость

инфекциями верхних дыхательных путей в подгруппе участников, которые имели сывороточный уровень 25(OH)D ниже 10нг/мл. Вышеуказанные масштабные клинические исследования подтверждают важнейшее значение VD в обеспечении противоинфекционного иммунитета. Основным механизмом противоинфекционного действия VD является его способность индуцировать образование в макрофагах, нейтрофилах, NK-клетках и эпителиальных клетках АМФ, а именно  $\beta$ -дефензинов-2 и кателицидина, которые вызывают гибель микроорганизмов в автофагосомах, проявляя активность в отношении бактерий, вирусов и грибов.

Патология органов дыхания, и в том числе бронхообструктивный синдром (БОС) у детей раннего возраста, является одной из актуальных проблем современной педиатрии. Известно, что семейный алергоанамнез, проявления атопии, эозинофилия являются факторами риска повторных эпизодов БОС. Вместе с этим, сегодня активно изучается роль VD, а также значение его дефицита в склонности к частым респираторным заболеваниям. Впервые возможная связь между дефицитом VD и респираторными инфекциями была выявлена среди детей с рахитом в 1975 году. В ходе исследования было установлено, что среди 200 детей, которые имели проявления рахита, 43% страдали пневмонией.

В детской популяции, по данным О.И. Ласицы (2004), бронхиальная обструкция встречается почти у 30 % детей. Респираторные инфекции являются наиболее частой причиной развития БОС у детей раннего возраста. При этом необходимо отметить, что частота БОС при ОРЗ у детей первого года жизни выросла сегодня до 50% и более, а также 40% детей до достижения школьного возраста переносят хотя бы один эпизод БОС. Наиболее часто БОС инфекционного генеза встречается при обструктивном бронхите и бронхиолите. В мировой литературе разграничение острого обструктивного бронхита и бронхиолита признается не всеми пульмонологами. Среди вирусов ведущую роль играют респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) (в половине случаев), аденовирус, вирус парагриппа.

Некоторые исследования свидетельствуют, что дефицит VD может способствовать тяжелому течению респираторных инфекций у детей раннего возраста. Belderbos ME и соавт. [Belderbos ME et al., 2011] провели обследование 146 новорожденных и обнаружили, что низкий уровень 25(OH)D в пуповинной крови был ассоциирован с повышенной частотой инфекций нижних дыхательных путей на первом году жизни, вызванных РСВ. Известно, что 25(OH)D снижает воспалительную реакцию на РСВ-инфекцию в эпителии дыхательных путей. Soner Demirel и соавт. [Demirel S. et al., 2014] установили, что уровень 25(OH)D у детей с БОС в возрасте от одного до трех лет был существенно ниже в сравнении с контрольной группой.

По данным Ю.Л. Мизерницкого (2010) впоследствии на фоне острой респираторной инфекции у значительного числа детей раннего возраста (у 54 %) возможны повторные эпизоды обструктивного бронхита, не сопровождающиеся, однако, развитием бронхиальной астмы. Mallol J. и соавт. [Mallol J et al., 2010] при обследовании 30,093 детей в возрасте от 12 до 15 месяцев установили, что распространенность повторного БОС в Латинской Америке составляла 24% и в Европе 15%. Последние исследования показали значительную связь между риском развития повторных эпизодов БОС и сывороточным уровнем 25(OH)D ниже 20нг/мл среди детей раннего возраста. Канадские ученые продемонстрировали, что дети с высоким или низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови имели повышенный риск повторного БОС, предполагая возможную U-образную связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и респираторной патологией. Согласно другим данным, уровень 25(OH)D в сыворотке крови был значительно ниже у детей в возрасте от 15 до 18 месяцев с повторным БОС и положительным прогностическим индексом развития астмы (API) в сравнении с детьми, которые не имели повторных эпизодов БОС и с отрицательным API (Uysalol et al, 2014).

Таким образом, на сегодняшний день значительно расширились представления о значении витамина D в организме человека. Роль витамина D, а также значение его дефицита в развитии соматической патологии является актуальной проблемой современной медицины, в том числе и в педиатрии. Как стало известно, плеiotропное действие витамина не ограничивается лишь регуляцией кальциевого и костного метаболизма, которые на сегодня хорошо изучены, но и выходит далеко за рамки классических функций. Многочисленные результаты проведенных исследований подтверждают широкое распространение дефицита и недостаточности витамина D среди населения многих стран мира, в том числе и среди детского. Развитие дефицита витамина D, а именно снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже 20 нг/мл, может способствовать развитию тяжелого и повторного течения БОС. Учитывая многочисленные внескелетные действия витамина D, в частности на легочную функцию, которые изучены недостаточно, существует необходимость проведения дальнейших научных исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при острой респираторной инфекции у детей/ Ю.Л. Мизерницкий. – Земский врач. – 2010. – №3. – С. 5–10.
2. Семин С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D/ С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев [и др.] //Педиатрия. – 2012. – Т.91, №2. – С. 122-131.
3. Wranicz Julia. Health outcomes of vitamin D. Part I. Characteristics and classic role/ Julia Wranicz, Dorota Szostak-Węgierek // Rocznik Państw Zakł Hig. – 2015. – Vol. 65, №3. – P. 179-184.
4. Wranicz Julia. Health outcomes of vitamin D. Part II. Characteristics and classic role/ Julia Wranicz, Dorota Szostak-Węgierek // Rocznik Państw Zakł Hig. – 2015. – Vol. 65, №4. – P. 273-279.